

2.6.12. МІКРОБІОЛОГІЧНА ЧИСТОТА НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСЛА МІКРООРГАНІЗМІВ

1. ВСТУП

Випробування, наведені нижче, дозволяють здійснювати кількісний підрахунок мезофільних бактерій та грибів, здатних зростати за аеробних умов.

Випробування призначені насамперед для того, щоб визначити, чи відповідає субстанція або препарат установленим вимогам щодо мікробіологічної чистоти. Якщо випробування проводять із цією метою, виконують вказівки, наведені нижче, зокрема щодо кількості зразків, що відбирають для випробування, та інтерпретують результати, як наведено нижче.

Методи, наведені в даній статті, не призначені для випробування лікарських засобів, які вміщують як діючі речовини життєздатні мікроорганізми.

Допускається використання альтернативних мікробіологічних методів, включаючи автоматизовані, за умови, що доведена їх еквівалентність методу, наведеному в Фармакопеї.

2. ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ

Випробування проводять за умов, що забезпечують попередження стороннього мікробного забруднення випробовуваного лікарського засобу. Заходи, що вживають для запобігання мікробному забрудненню, не повинні впливати на мікроорганізми, які можуть бути виявлені під час випробування.

Якщо випробовуваний лікарський засіб володіє антимікробною дією, то вона має бути по можливості усунена або нейтралізована. За умови використання з цією метою інактиваторів потрібно довести їхню ефективність і нешкідливість для мікроорганізмів.

Якщо для приготування зразка використовують поверхнево-активні речовини, потрібно довести їхню нешкідливість для мікроорганізмів і сумісність із інактиваторами, які використовують.

3. МЕТОДИ ПІДРАХУНКУ

Використовують метод мембранної фільтрації або метод підрахунку на чашках Петрі, як наведено нижче. Метод найбільш вірогідного числа (MPN), як правило, має меншу точність під час визначення числа мікроорганізмів, але для деяких груп лікарських засобів із дуже низьким мікробним забрудненням він може бути найбільш прийнятним методом.

Під час вибору методики випробування потрібно враховувати природу лікарського засобу та встанов-

лений рівень мікробного забруднення. Методика повинна забезпечувати можливість випробування достатньої кількості зразка, щоб встановити відповідність лікарського засобу специфікації. Має бути доведена придатність обраної методики.

4. РОСТОВІ ВЛАСТИВОСТІ ЖИВИЛЬНИХ СЕРЕДОВИЩ, ПЕРЕВІРКА ПРИДАТНОСТІ МЕТОДИКИ ПІДРАХУНКУ ТА НЕГАТИВНІ КОНТРОЛЬНІ ДОСЛІДИ

4-1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Необхідно довести здатність методики забезпечувати виявлення мікроорганізмів у присутності випробовуваного зразка.

Придатність методики потрібно підтверджувати, якщо в процедуру випробування або в лікарський засіб вносять зміни, здатні вплинути на результати випробування.

4-2. ПІДГОТОВКА ТЕСТ-МІКРООРГАНІЗМІВ

Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-мікроорганізмів або готують їх, як наведено нижче. Пересівання тест-мікроорганізмів проводять таким чином, щоб життєздатні мікроорганізми, які використовують для інокуляції, були отримані за допомогою не більше як 5 пасажів вихідного тест-штаму. Тест-штами бактерій і грибів вирощують кожен окремо, як вказано в Табл. 2.6.12.-1.

Для приготування робочих суспензій тест-мікроорганізмів використовують буферний розчин з натрію хлоридом та пептоном рН 7.0 або фосфатний буферний розчин рН 7.2; для приготування суспензії спор *A. brasiliensis* до буферного розчину може бути додано 0.05 % полісорбату-80. Робочі суспензії потрібно використовувати протягом 2 год або протягом 24 год, якщо їх зберігають за температури від 2 °С до 8 °С. Як альтернатива приготуванню та подальшому розбавленню свіжої суспензії вегетативних клітин *A. brasiliensis* та *B. subtilis* може бути приготована стабільна суспензія спор, відповідний об'єм якої потім використовують для інокуляції. Стабільну суспензію спор допускається зберігати за температури від 2 °С до 8 °С протягом часу, встановленого під час валідації.

4-3. НЕГАТИВНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ДОСЛІД

Для контролю умов випробування проводять негативний контрольний дослід, використовуючи обраний розчинник (розріджувач) замість випробовуваного зразка. Зростання мікроорганізмів має бути відсутнім. Негативний контрольний дослід проводять також під час випробування лікарських засобів як наведено в розділі 5. Потрібно встановлювати